



Gemcitabina intravesical en el tratamiento del carcinoma urotelial no músculo invasor

Rodrigo López Falcony,* Guillermo Sánchez Villaseñor,** Alejandro González Ojeda,*** Héctor Alfonso Solano Moreno*

RESUMEN

Introducción: El cáncer de vejiga ocupa el 9º. lugar en la población general observándose incremento en su presentación. La variable histológica más frecuente es el carcinoma de células transicionales. La aplicación intravesical de Gemcitabina a dosis de 40 mg/mL ha demostrado ser bien tolerada y reducir recidivas y progresión tumoral. **Objetivo:** Conocer la toxicidad y efectividad de Gemcitabina intravesical en el tratamiento de cáncer vesical superficial en nuestra población. **Métodos:** Se revisaron expedientes de 21 pacientes sometidos a quienes se administró posterior a resección transuretral tumoral Gemcitabina intravesical. **Resultados:** El tratamiento consistió en aplicación intravesical de 2,000 mg de Gemcitabine durante 120 minutos por seis ciclos semanales seguidos de seis mensuales. Se reportó como bien tolerado en 85% de los pacientes. La toxicidad se presentó en 66% siendo primordialmente leve y transitoria. La efectividad en general fue de 94.7%, de pacientes libres de recurrencia o progresión a un seguimiento de 17.3 ± 12.9 meses. **Conclusiones:** Con el esquema de 12 ciclos de Gemcitabina 2,000 mg/mL se observó mejor respuesta que con los esquemas cortos de seis ciclos no aumentando la toxicidad. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y con seguimiento más prolongado para reforzar los resultados obtenidos.

Palabras clave: Cáncer vesical no músculo invasor, carcinoma urotelial, Gemcitabina Intravesical.

ABSTRACT

Background: Bladder cancer is the 9th most common in general population. Transitional cell carcinoma is the most frequent histological subtype. Intravesical 40 mg/mL Gemcitabine instillation has demonstrated to be well tolerated and to reduce tumoral recurrence and progression. **Objective:** To determine toxicity and efficacy of intravesical Gemcitabine in the treatment of superficial bladder cancer in our population. **Methods:** Reviewed charts of 21 patients who underwent transurethral bladder tumor resection followed by intravesical Gemcitabine. **Results:** Treatment protocol consisted in 2,000 mg Gemcitabine diluted in 100 mL, bladder persistence of 120 minutes, 6 weekly cycles followed by 6 monthly applications. It was reported as well tolerated in 85% of the patients. Toxicity was found in 66% of the patients it was mostly low grade and transitory. In respect to tumor control we found 94.7% of patient free of recurrence and progression during a 17.3 ± 12.9 month follow up. **Conclusions:** The 12 cycle Gemcitabine protocol showed better response when compared to the short 6 cycle protocol without increasing toxicity. Further protocols including larger number of patients and a longer follow up period are needed to reinforce the present results.

Key words: Non-muscle invasive bladder cancer, urotelial cancer, intravesical Gemcitabine.

* Departamento de Urología UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. ** Servicio de Urología HGR No. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. *** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Sección Cirugía UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco.

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

CCT: Carcinoma de células transicionales.

CU: Carcinoma Urotelial.

dFdC: 2',2'-difluorodeoxicitidina.

dFdCDP: 2',2'-difluorodeoxicitidina difosfato.

dFdCTP: 2',2'-difluorodeoxicitidina trifosfato.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

GCB: Gemcitabine.

RTUTV: Resección transuretral de tumor vesical.

SWOG: South-West Oncology Group.

Dirección para correspondencia: Rodrigo López Falcony.

Fuente de Chapultepec No. 125 Col. Las Fuentes. Celaya, Guanajuato. México, C.P. 38040. Tel.: 01 (461) 614-65-78.. Correo electrónico: lfalcony@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar en frecuencia en cuanto a cáncer en hombres y es el segundo tumor urológico más frecuente, sólo por debajo del de próstata; en las mujeres ocupa el noveno lugar siendo tres veces más común en el sexo masculino. La Organización Mundial de la Salud reportó en el 2003 una incidencia de 170,000 casos. Se estima que en el 2005 se diagnosticaron 63,210 nuevos casos de cáncer vesical en los Estados Unidos y la mortalidad se estimó en 13,180 casos correspondiendo 8,970 hombres y 4,210 mujeres convirtiendo al cáncer de vejiga en la novena causa de defunción por cáncer en los Estados Unidos.¹ En México, según el Reporte Histopatológico de Enfermedades Malignas, en el 2001 se diagnosticaron 2,170 casos de los cuales 1,579 fueron hombres y 591 mujeres ocupando el tercer lugar en frecuencia en la población masculina mayor de 65 años de edad. En este mismo registro se observó que las principales neoplasias malignas en hombres fueron piel, próstata, pulmón y vejiga.² En el estado de Jalisco durante el año 2005 se diagnosticaron 186 casos 143 hombres y 43 mujeres ocupando el noveno lugar en frecuencia entre todos los cánceres en la población general. Observándose un incremento en su presentación de 1.33% en 1990 a 2.1% en el 2005.³

El carcinoma urotelial (CU) antes conocido como de células transicionales (CCT) es la variable histológica más frecuente (90-95%). El cáncer de vejiga se presenta en 70% de los casos como tumores no-músculo invasores que incluyen a estadios Ta, T1 papilares y carcinoma *in situ* de cualquier grado y aproximadamente 70% de éstos se presentan como Ta, 20% como T1 y 10% como carcinoma *in situ* y por lo tanto son potencialmente curables, sin embargo, la sobrevida a cinco años ha sido reportada entre 50 y 60%.⁴⁻⁷

El diagnóstico y tratamiento de las lesiones superficiales es principalmente endoscópico mediante cistoscopia y resección transuretral del tumor vesical (RTU-TV). Con base en la histopatología y otros factores pronósticos la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y las Guías Europeas clasificaron el riesgo de recurrencia y progresión en tres categorías

1. Bajo riesgo: incluye a una sola lesión Ta grado1 < 3 cm en diámetro.
2. Riesgo intermedio: Ta, T1, G1-G2, multifocales, recurrentes o > 3 cm.
3. Riesgo Alto: T1 G3 o Cis.^{8,9}

La aplicación intravesical de medicamentos puede utilizarse como tratamiento adyuvante, como terapia en la enfermedad residual o como profilaxis. Los diferentes agentes que han sido utilizados son alquilantes: tiotepa, etoglucósido; quimioterapéuticos: Doxorubicina y mitomicina, así como agentes de inmunoterapia como el Bacilo de Calmette-Guérin, interferón y bropirimin.⁴⁻¹² En la actualidad es bien sabido que el tratamiento con BCG post RTU TV, es el de mayor efectividad en los tumores superficiales, incluyendo al

carcinoma *in situ*. Sin embargo, si se presentan recurrencias dentro del primer año, las posibilidades de tratamiento son pobres. Estudios a largo plazo han comunicado respuestas que van de un 34 a 80% después de un curso de seis semanas de administración intravesical. La instauración de un segundo curso terapéutico de otras seis semanas resulta exitosa en un 53% arrojando un índice global de respuesta libre de tumor del 64%. La terapia intravesical con BCG no es un procedimiento inocuo, las complicaciones tienen un rango de presentación que va de 60% en las leves hasta 20% en las severas.¹⁵⁻¹⁹

La necesidad de nuevas opciones de tratamiento surge por la limitada eficacia de los tratamientos actuales. En el caso de la mitomicina C, se ha reportado que sólo reduce la recurrencia temprana en 20% y el riesgo de recurrencia tardía en 6%. En metaanálisis recientes se ha demostrado que la BCG es superior a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos actuales, pero a sí mismo presenta un recurrencia a dos años de 40% (20-24). Otro motivo por el cual se deben de buscar otras alternativas de tratamiento se presenta en el caso de los pacientes refractarios a BCG. Se han estudiado opciones como el interferón- $\alpha 2$ o el alternar mitomicina C y BCG sin respuesta favorable demostrada por lo que la opción en estos pacientes continua siendo la cistectomía radical.¹⁸⁻²⁰

Recientemente se ha utilizado Gemcitabina (2',2'-difluorodeoxicitidina) (dFdC) intravesical para el tratamiento de cáncer vesical no músculo invasor, es un análogo de la pirimidina deoxicitidina que tiene actividad antitumoral en gran variedad de neoplasias sólidas, como en tumores de pulmón de células no pequeñas, de páncreas, cáncer de vejiga metastásico, ovario, mama, cérvix y del tracto biliar. La (dFdC) es específica de la fase celular destruyendo a las células en fase S y bloqueando la progresión de la fase G1 a S. La (dFdC) es transportada al interior de la célula donde es fosforilada por las cinasas de nucleósidos a su forma activa 2',2'-difluorodeoxicitidina-difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). Su acción citotóxica se debe a la inhibición de la síntesis de ADN y esto se lleva a cabo mediante la inhibición de la ribonucleótido reductasa por la dFdCDP disminuyendo las concentraciones de desoxinucleósidos y en segundo lugar la dFdCTP es un inhibidor competitivo de la dCTP en la incorporación al ADN. De esta manera, al primero disminuir las concentraciones de desoxinucleósidos como la dCTP y en segundo al proporcionar un inhibidor competitivo como la dFdCTP la cadena de ADN resulta dañada siendo incapaz la épsilon polimerasa de reparar este daño por lo que se detiene la síntesis de ADN y sobreviene la apoptosis. Respecto a la farmacocinética se sabe que la Gemcitabina es rápidamente depurada del plasma principalmente por la conversión a su metabolito inactivo 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU). Menos de 10% de la dosis intravenosa se recupera en la orina como Gemcitabina inalterada y su unión a proteínas plasmáticas no es significativa. Entre los efectos colaterales o adversos observados secundarios a su administración sistémica frecuentemente se encuentran fiebre, cefalea, escalofrío, mialgias, astenia, anorexia, tos, rinitis y diaforesis; a nivel hematológico se ha

descrito anemia, leucopenia con o sin fiebre y trombocitopenia; a nivel gastrointestinal alteraciones leves de las pruebas de función hepática, náusea, vómito, diarrea y estomatitis; genitourinarias como hematuria y proteinuria leves, rara vez se ha presentado síndrome urémico hemolítico; en la piel se ha observado erupción, prurito y alopecia; a nivel respiratorio se ha reportado comúnmente disnea sin llegar al broncoespasmo; cardiovascularmente sólo se ha reportado edema periférico e hipotensión.^{8,9,21}

La aplicación intravesical de GBN ha demostrado ser segura, con absorción sistémica mínima a dosis de 2,000 mg diluidos en 50 mL independientemente del tiempo de permanencia en la vejiga. La concentración sistémica máxima observada en diversos estudios fue de 1 µg/mL en un periodo máximo endovesical de 120 minutos. Se considera que esta absorción es mínima por lo cual es poco probable que produzca efectos adversos severos, es bien tolerada y la toxicidad reportada ha sido en su mayoría leve. La dosis y la forma de administración más reportada es posterior a la RTU TV diluyendo 2,000 mg en 50 o 100 mL de solución salina al 0.09% dejando actuar al medicamento por dos horas en contacto con la pared vesical, una vez por semana, por seis semanas; dosis mayores o instilaciones bisemanales han reportado mayores efectos colaterales locales y sistémicos.²⁸

En los pocos estudios que se tienen sobre el tratamiento intravesical con GBN se ha demostrado buena tolerancia y las respuestas observadas en cuanto a control tumoral van de 30 a 60%. Hay aun menos estudios en los cuales se ha evaluado la respuesta en tumores del alto grado, en los cuales se reportan los mejores resultados a dosis de 2,000 mg/100 mL con remisión completa, entendido esto como cistoscopia, biopsia y citología negativas al año de seguimiento en 100% de los pacientes. En otros estudios las respuestas completas se obtuvieron en 39 hasta 70% de los casos aun en pacientes previamente tratados con BCG. En los pacientes que no tuvieron respuesta satisfactoria no se observaron efectos colaterales importantes del quimioterapéutico.^{8,9,22}

El objetivo primordial del este estudio fue evaluar el efecto de la Gemcitabina intravesical en el tratamiento del carcinoma urotelial no músculo invasor de la vejiga en cuanto a su tolerancia, toxicidad y efectividad en limitar la recurrencia y progresión tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo en pacientes con cáncer urotelial no músculo invasor a quienes se les administró Gemcitabina intravesical con diagnóstico histopatológico de carcinoma urotelial no músculo invasor según la clasificación internacional del American Joint Committee on Cancer (AJCC) posterior a resección transuretral de tumor vesical con un rango de edad entre 18 y 70 años, sin tratamiento intravesical previo o refractarios que cuenten con un expediente clínico completo, se excluyeron aquellos pacientes sometidos a cualquier otro tratamiento aparte de quimio o inmunoterapia intravesical y que no contaran con expediente clínico completo.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a aplicación de Gemcitabina intravesical en el periodo de tiempo comprendido entre enero 2004 a octubre 2007. Se recabó información correspondiente a edad, sexo, enfermedades concomitantes, tabaquismo, exposición a humos y otros carcinógenos, reporte cistoscópico e histopatológico inicial, así como de los controles, resultados de laboratorio tolerancia al medicamento y efectos adversos. En los casos de recurrencia se documentará el tiempo para que ocurriera y el grado para evaluar progresión.

Respecto al análisis estadístico, se utilizó estadística descriptiva consignando las variables mediante números crudos, proporciones, medias y su desviación estándar. Las variables cualitativas se contrastaron a través de prueba de χ^2 o exacta de Fisher de acuerdo con la distribución de las casillas de la tabla tetracórica. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba U de Mc Whitney. Todo valor de $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Respecto a las consideraciones éticas el presente estudio es categoría I sin riesgo para el paciente y no se necesita consentimiento bajo información.

RESULTADOS

Se encontró registro de 23 pacientes sometidos a resección transuretral de carcinoma papilar de células transicionales no músculo invasor y aplicación posterior de Gemcitabina intravesical entre enero del 2003 y noviembre del 2007. De éstos, se excluyeron dos pacientes por no contar con expediente clínico completo. La edad al diagnóstico fue de 61.6 ± 13.29 años y la relación hombre/mujer fue 2:1, 14 hombres y siete mujeres. Respecto a los factores de riesgo, diecisiete pacientes (80.95%) presentaron tabaquismo de moderado a intenso por 10 o más años, uno (4.76%) tabaquismo pasivo, dos (9.52%) exposición a humo de leña y un caso (4.76%) de ingesta crónica de analgésicos por artritis reumatoide. Las enfermedades concomitantes observadas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial esencial y neoplasias en ocho y tres pacientes, respectivamente. En el caso de las neoplasias, dos correspondieron a carcinoma de células renales del lado izquierdo, manejados con nefrectomía seis y tres meses previos al desarrollo del tumor vesical, respectivamente; otro paciente presentó carcinoma pulmonar epidermoide manejado con radioterapia un año previo a la aparición del tumor vesical, diabetes mellitus en dos pacientes en tanto que otras de menor frecuencia fueron hiperplasia benigna de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por virus del papiloma humano en cérvix. De los 21, ocho pacientes presentaron tumores recurrentes, tres con sólo una recurrencia y cinco con hasta tres, con un promedio de 26.37 ± 23 meses entre las mismas. En los 21 pacientes se detectó el tumor por primera vez. El grado tumoral según la clasificación de Ash fue de II en diecinueve pacientes (86.66%) y sólo se presentó un paciente en grado I y otro en grado III. Diez (47.61%) pacientes presentaron un único implante, mientras que en los 11 pacientes restantes se encontraron en promedio 3.3 im-

plantes tumorales. En cuanto al diámetro del implante mas grande, en cinco pacientes éste fue menor a 1 cm, diez de 1-2.9 cm, tres de 3-4.9 cm y dos tumores mostraron un diámetro de 5 cm (*Cuadro I*).

El protocolo de tratamiento consistió en seis dosis semanales y seis mensuales de 2 g de Gemcitabina diluidos en 100 mL de solución fisiológica, con una permanencia intravesical de 2 h. Se realizó control cistoscópico, biometría hemática completa, determinación de glucosa, urea, creatinina, deshidrogenasa láctica, ALT, AST y bilirrubinas al inicio del protocolo, a los dos y cinco meses y al final de las aplicaciones mensuales. Al término del protocolo se hizo un seguimiento cistoscópico trimestral durante el primer año, semestral durante el segundo y tercer años y después anual.

Se encuestó a los 21 pacientes respecto a la tolerancia al medicamento. Diecisiete (80.9%) dijeron tolerarlo bien, dos (9.52%) refirieron tolerarlo moderadamente y dos (9.52%) como mal tolerado. En cuanto a los síntomas, siete (33%) pacientes se refirieron asintomáticos en tanto que 14 (66.6%) pacientes reportaron sintomatología local. De éstos, dos (14.28%) reportaron disuria y dolor suprapúbico intenso por lo que se suspendió el tratamiento, uno (7.14%) reportó disuria moderada, cinco (35.7%) refirieron disuria leve, dos (14.28%) urgencia leve y otros dos (14.28%) reportaron hematuria la cual en ambos casos fue leve y auto-limitada. En cuanto a la sintomatología sistémica, seis de 14 pacientes (42.85%) presentaron malestar general caracterizado por náusea, febrícula, anorexia, astenia y/o adinamia durante las primeras 24 horas de la instilación, En los mismos dos pacientes en los que la sintomatología local fue severa, la sistémica también se exacerbó por lo que el tra-

tamiento en estos pacientes fue suspendido. Respecto a las pruebas de laboratorio, sólo se presentó un caso de neutropenia (3,400 leucocitos) que correspondió a uno de los casos de sintomatología severa. El resto de las pruebas de laboratorio no mostró alteración durante las fases del estudio. En resumen, 85.7% (n = 18/21) de los pacientes presentaron buena tolerancia al esquema terapéutico, 66% (n = 14/21) manifestaron datos de toxicidad la cual fue leve en la mayoría de los casos (78.14%; n = 11/14), un paciente lo toleró moderadamente y solo en dos casos (9.52%) se tuvo que suspender el tratamiento por sintomatología severa. Se presentó neutropenia en un caso (*Cuadro II*).

Con un seguimiento de 17.3 ± 12.9 meses, la efectividad en general fue de 94.7%, ya que de los 19 pacientes que han tolerado el esquema terapéutico, en sólo uno (5.26%) ha habido recurrencia y ese mismo paciente presentó progresión de pT1G2 a pT1G3. La recurrencia se presentó a los 18 meses de la resección transuretral; en este paciente en particular ya se habían presentado dos recurrencias previas y una durante el tratamiento con BCG y corresponde al grupo de riesgo intermedio de recurrencia según la EORTC. Cinco (23.8%) pacientes habían recibido tratamiento previo, cuatro con BCG y uno con mitomicina C. La única recurrencia del estudio se presentó en uno de los pacientes tratados previamente con BCG; además de la recidiva se encontró progresión de grado II a III de Ash. En cuanto a la tolerancia y factores adversos, no se observaron diferencias con los demás pacientes (*Cuadro III*).

Se encontró reporte de biopsias aleatorias de control al finalizar el ciclo de seis aplicaciones semanales en cinco pacientes, documentándose infiltrado inflamatorio linfociti-

Cuadro I. Características de los pacientes, información clínica y patológica.

Características de los pacientes			
Número	21	Hombres	14
Media de edad	64.1 ± 12.43	Mujeres	7
Información Clínica			
Edad al diagnóstico	61.6 ± 13.29	Lesiones (número)	
Primer tumor	13	1	10
Recurrentes	8	2	3
Recurrencia única	3	3	4
Múltiples recurrencias	5	4	1
Tiempo de recurrencia inicial (meses)	26.37 ± 23	5 ³	3
Diámetro de la lesión más grande (cm)			
Tratamiento intravesical previo		No disponible	1
No	16	<1 cm	5
BCG	4	1 – 2.9	10
Mitomicina C	1	3 – 4.9	3
Información patológica			
TNM (T)		Riesgo EORTC	
Ta	3	Bajo	
T1	18	Intermedio	19
ASH		Alto	1
I	2		
II	18		
III	1		

Cuadro II. Toxicidad.

Autor	Toxicidad Leve G1*		Toxicidad moderada G2*		Toxicidad severa G3*		Malestar General		Hematuria		Leucopenia		Trombocitopenia		Náusea/vómito		Urinarios***		Total %
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	
Dalbagni (6) † n = 6	-	-	4	66	1	16	1	20	1	20	1	20	1	20	2	40	—	—	83.3
Laufer M (30) † n = 6	5	83	—	—	1	16	3	50	2	33	—	—	—	—	—	—	2	33	100
De Berandinis (31) † n = 3	1	33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	33	33.3
Witjes JA (32) † n = 10	7	70	—	—	—	—	3	30	—	—	—	—	—	—	—	—	4	40	70
Estudio n = 21	11	52	1	4.7	2	9.5	6	43	2	14	1	7	—	—	2	14	10	71	66.6

*Trotti A et al. CTC-AE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13:176-81. ** Astenia, fatiga, escalofríos, anorexia. *** Incontinencia transitoria, frecuencia urinaria, urgencia, espasmos vesicales. † 2000 mg diluidos en 100 mL dos veces por semana por tres semanas con una semana de descanso entre cada semana de tratamiento, el mismo paciente presentó leucopenia y trombocitopenia. ‡ 2000 mg diluidos en 50 o 100 mL semanales por 6 semanas.

Cuadro III. Efectividad. Pacientes con respuesta completa.

Autor	n =	Lesión única 0.5 – 1.0 cm Ta-T1, G1-G2		Lesión única 1.0 cm Ta-T1, G1-G2		Lesiones múltiples 3.0-5.0 cm Ta-T1, G1-G2	
		No.	%	No.	%	No.	%
Gontero P (33) †	39	22	56	-	-	-	-
De Berandinis E (34) †	24	-	-	12	50	-	-
Serretta V (35) †	27	-	-	-	-	6	22
Estudio ‡	21	7	100	3	100	11	100
				BCG refractario			
	n =			No.	%		
Dalbagni G (36)*	28			16	57		
Estudio**	4			3	75		

† Biopsia y citología posterior a ciclo de inducción de 6 semanas. ‡ Cistoscopia en todos los casos y biopsias aleatorias en 5 posterior a ciclo de inducción de 6 semanas, solo se presentó una recurrencia y fue hasta los 18 meses en el grupo de lesiones múltiples BCG-refractario. * Esquema 20 mg/mL dos veces por semana por 3 semanas con una semana de descanso entre cada semana. ** Esquema 40 mg/mL semanal por 6 semanas y mensual por 6 meses. Recurrencia a los 18 meses de la resección transuretral.

co de moderado a severo. En uno de los casos la biopsia se realizó por hematuria encontrándose congestión vascular e infiltrado mono- y polinuclear intenso.

DISCUSIÓN

La quimioterapia intravesical con Gemcitabina en cáncer urotelial de intermedio y bajo grado para evitar la recurrencia y progresión tumoral se ha aplicado con buena tolerancia y resultados variables. En los estudios realizados por Serreta y col.²³ y por De Berandinis,²⁴ los porcentajes de respuesta oscilaron entre 22% en pacientes con implantes múltiples hasta 56% con un solo implante menor a 1 cm en tanto que algunos autores como Gontero²⁵ reportan porcentajes de respuesta completa similares a BCG. El esquema de administración mas difundido⁹ consiste en seis aplicaciones semanales de 2,000 mg diluidos en 50 o 100 cc de solución salina al 0.09% con una permanencia vesical de 2 h; la toxicidad bajo este esquema se ha reportado por De Berandinis⁴ en 33% y por Laufer²⁶ hasta en 100% siendo en la mayoría de los casos leve a moderada y transitoria. En el presente estudio se reportan los resultados de la aplicación de 12 dosis, seis semanales y seis mensuales, de 2,000 mg de Gemcitabina intravesical con perma-

nencia de 120 minutos. Se encuestó a los pacientes de los cuales 85% refirió tolerar bien el medicamento. Los efectos adversos se observaron en 66.6% de los pacientes, siendo severos sólo en 10% y en todos los casos transitorios. Al comparar los efectos adversos presentados en este estudio con los reportados en la literatura con el esquema de seis aplicaciones semanales se constató que no fueron mayores o más severos, al compararlos con los reportados para BCG intravesical, el cual es considerado como el mejor tratamiento conservador, se observó que no fueron mayores, ya que oscilaron entre 60% los leves y 20% los severos según De Diego¹⁶ y Matel¹⁷ con 20% de abandono de tratamiento debido a los efectos secundarios reportado por Rintala.²⁷ En cuanto a la efectividad, se observaron mejores resultados que con el esquema de seis aplicaciones semanales, ya que en la presente serie sólo se presentó una recurrencia y en el mismo paciente progresión, lo cual corresponde a una efectividad global del 94.7% comparada con 56% reportada por Gontero²⁵ o 46.4% descrita por Máximo.²⁸ Cabe mencionar que la recurrencia se presentó hasta los 18 meses de la resección transuretral, lo cual nos deja una efectividad del 100% a 12 meses de seguimiento. Al comparar la efectividad con la reportada en la literatura con BCG intravesical, los resultados obtenidos también son superiores.

Peyromaure y col.²⁹ reportan recurrencia y progresión en 42 y 28%, respectivamente, a los 53 meses de seguimiento. Krege³⁰ reporta % de recurrencia en pacientes en grupo de riesgo intermedio sometidos a RTU-TV, RTU-TV + mitomicina C y RTU-TV + BCG correspondientes a 45.9%, 26.78% y 25.9% respectivamente, con seguimiento por 20.18 ± 15.76 meses. En este estudio, los pacientes que han presentado respuesta al tratamiento han permanecido libres de enfermedad durante un tiempo promedio de 17 meses (rango 3 a 42). Cuatro de los pacientes son refractarios a BCG, con múltiples recurrencias previas; de ellos, tres han permanecido libres de enfermedad durante 32 meses promedio y en ellos las recurrencias previas a la aplicación de GBN se presentaron en promedio a los 21 meses. Dalbagni³¹ reporta respuesta completa en 57% de los pacientes refractarios a BCG mientras que la respuesta en el presente estudio fue de 75% aunque con un número de pacientes considerablemente menor. No se encontraron en la literatura reportes de protocolos de administración de 12 ciclos de GBN, tampoco se encontró literatura nacional que reporte la experiencia con este medicamento aplicado intravesicalmente en nuestra población.

CONCLUSIONES

La aplicación de Gemcitabina intravesical en esquema de seis aplicaciones semanales de inducción seguida de un periodo de seis aplicaciones mensuales demostró tener mayor efectividad en la prevención de recurrencias y limitación de progresión al compararse con los resultados reportados en la literatura por diversos autores obtenidos con BCG, mitomicina C y con el esquema de seis aplicaciones semanales de gemcitabina, demostrando ser bien tolerada, con toxicidad mínima y transitoria similar o menor a la observada con otros esquemas de manejo tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos refractarios a BCG. Se requiere de protocolos con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado para reforzar los resultados del presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Compendio de Cáncer del RHNM Registro Histológico de Neoplasias Malignas de México 2001.
- Secretaría de Salud Jalisco. Boletín del Registro Estatal del Cáncer. Jalisco: 2005, p 25-32.
- Dalbagni G, Russo P, Scheinfeld J, Mazumdar M et al: Phase I Trial of Intravesical Calmette-Guerin Refractory Transitional-Cell Carcinoma of the Bladder. *J Clin Oncol* 2002; 20(15): 3193-8.
- Henev NM, Ahmed S, Flanagan MJ: Superficial Bladder Cancer Progresion and Recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
- Althausen, et al. Althausen AF, Prout Jr GR, Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116: 575-80.
- Flamm J, Donas S. The Significance of Bladder Quadrant Biopsies in Patients With Primary Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1989; 16: 81-5.
- Menachem L, Sakkaraiyan R, Mark P, et al. Intravesical Gemcitabine Therapy for Superficial Transitional Cell Carcinoma of The Bladder: A Phase I and Pharmacokinetic Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 697-703.
- Gontero P, Luca M, Frea B. Intravesical Gemcitabine for Superficial Bladder Cancer: rationales for a new treatment option. *BJU International* 2005; 96: 970-6.
- Thrasher and Crawford, Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 529.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-9.
- Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21: 765-9.
- Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. Cytologic and Histologic Features of Superficial Bladder Cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-53.
- Ashish M, Lamm DL. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000; 55: 161-8.
- Onur O, Queliker R. Polyarthritits as Complication of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy for Bladder Cancer. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 74-5.
- De Diego A, Rogado MC, Prieto M. Disseminated Pulmonary Granulomas After Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy. *Respiration* 1997; 64(4): 304-6.
- Matel FM, Giovanelli V, Schepis L. Granulomatous Prostatitis as Collateral Effect of Intravesical Immunotherapy with BCG. *Arch Ital Urol Androl* 1998; 70(4): 177-82.
- Herr HW, Dabalgani G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003; 169: 1706-8.
- Punnen SP, Chin JL, Jewett MA. Management of bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder cancer: results with intravesical BCG and interferon combination therapy. *Can J Urol* 2003; 10: 1790-5.
- Joudi FN, O'Donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacillus Calmette-Guerin failures. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 271-5.
- Información amplia para prescribir, forma farmacéutica y formulación de Gemzar* (Gemcitabine). CDS 22-JUN -2005. Laboratorios Lilly.
- Maymi J, Saltsgaver N, O'Donnell MA. New intravesical sequential chemotherapy for patients with treatment refractory superficial urothelial carcinoma. Poster presentation before the Proceedings of the Society of Urologic Oncology. 2004.
- De Berardinis E, Antonini G, Autran Gomez AM, Codacci Pisanelli G, Di Silverio F, Peters GJ. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. A phase II study with chemoresection of the marker lesion. *J Urol* 2004; 171: A272.

24. Serreta V, Pavone C, Galuffo A, et al. A phase I-II study on intravesical gemcitabine in superficial bladder papillary tumors. *J Urol* 2004; 171: A274.
25. Gontero P, Casetta G, Maso G, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004; 46: 339-43.
26. Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 697-703.
27. Rintala E, Jauhiainen K, Alfthan O, Hansson E, Juusela H, Kanerva K, Korhonen H, Permi J, Sotarauta M, Vaalasti T, et al. Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 20(1): 19-25.
28. Massimo M, Campodonico F, Canepa G, et al. Short-schedule intravesical gemcitabine with ablative intent in recurrent Ta-T1, G1-G2, low-or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Uro* 2006, doi:10.1016/j.eururo.2006.08.038
29. Peyromaure M, Guerin F, Amsellem OD, Saighi D, Debre B, Zerbib M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. *J Urol* 2003; 169: 2110-2.
30. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rubben H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; 156: 962-6.
31. Dalbagni G, Mazumdar M, Russo P, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in BCG-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004.
32. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995; 45: 387.
33. Neal D, Sharples L, Smith K. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619-21.
34. Lamm DL. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: slow but steady progress. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4259-60.
35. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90-5.
36. Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003; 169: 96-100.
37. Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003. State of the art. *Eur Urol* 2004; 45: 142-6.
38. De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int* 2004; 93: 491-4.
39. Witjes JA, van der Heljden AG, Vriesema JL, Peters GJ, Laan A. Intravesical gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol* 2004; 45: 182-6.